

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

PCT/FR 03/02564

REC'D 14 NOV 2003

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 AOUT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2


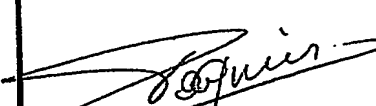
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 23 AOUT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0210542 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 23 AOUT 2002 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI Vos références pour ce dossier (facultatif) B0159FR		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BECKER ET ASSOCIES 35, rue des Mathurins 75008 PARIS	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date	
		N° N° N°	
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		CEREP	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	128 rue Danton	
	Code postal et ville	92500	RUEIL MALMAISON
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 23 AOUT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0210542 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		B0159FR	
6 MANDATAIRE			
Nom		TEZIER HERMAN	
Prénom		Béatrice	
Cabinet ou Société		BECKER ET ASSOCIES	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		00-10000	
Adresse	Rue	35, rue des Mathurins	
	Code postal et ville	75008	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 43 85 00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 53 43 85 05	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		btezier@becker.fr	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  Béatrice TEZIER HERMAN n° 00-10000		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES,

PREPARATION ET UTILISATIONS

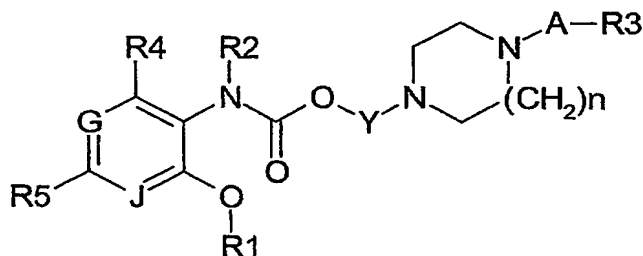
La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcarbamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Un grand nombre de processus dépendant de la sérotonine ont été identifiés à ce jour, et de nombreuses molécules agissant au niveau des récepteurs de la sérotonine sont utilisées en thérapeutique humaine. Plus d'une douzaine de récepteurs de la sérotonine ont été identifiés et l'un des plus récents est le récepteur 5-HT₄ (J.Bockaert et al., Trends Pharmacol. Sci., 13, 141, 1992). La présente invention se rapporte à des dérivés d'arylcarbamates de formule générale (I) et leurs sels pharmacologiquement acceptables. Il s'agit préférentiellement de composés capables d'interférer avec les processus dépendant de la sérotonine, encore plus préférentiellement de ligands des récepteurs 5-HT₄, notamment de sérotype humain. L'invention fournit ainsi des méthodes de traitement ou de prophylaxie de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. Les composés et compositions selon l'invention peuvent s'avérer utiles pour le traitement prophylactique ou thérapeutique de diverses pathologies telles que :

- divers troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-oesophagien pathologique (GERD), le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la gastroparésie, les désordres liés à la motilité gastrointestinale, la nausée et la constipation
- des troubles du système nerveux central tels que l'anxiété, la douleur, la schizophrénie, la dépression, les troubles de la mémoire et la démence

- des affections cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, l'arythmie et la tachycardie
- des affections génito-urinaires tels que la rétention urinaire, l'incontinence.

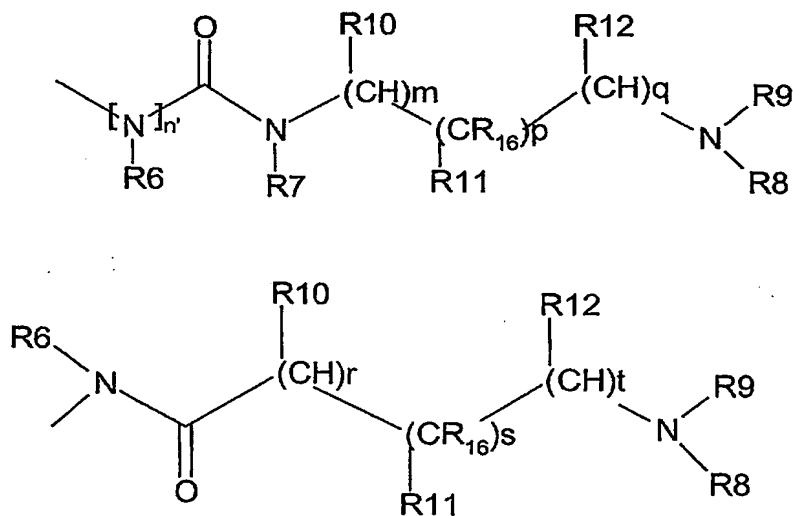
5 Un premier objet de l'invention réside dans un composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- 10
- R₁ représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
 - R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
 - A représente un groupement aryle ou hétérocycle, ce groupement étant éventuellement substitué par un autre substituant que R₃,
 - R₃ représente un groupe choisi parmi les groupes ci dessous :
- 15



, -NR₆-COR₁₃, et -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃,

- les groupes R_7 - R_{12} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical aryle, un radical hétéroaryle, un radical hétérocycle, un radical arylalkyle, un radical hétéroarylalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle, un groupe alkoxyalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇,
- les groupes R_7 - R_{12} , pris deux à deux, peuvent en outre former ensemble, avec la chaîne linéaire qui les supporte, au moins un cycle saturé ou non, tels que notamment cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocycle,
- les groupes R_{10} - R_{12} peuvent également représenter un groupe -COOR₁₇,
- R_{13} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe carboxycycloalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle, étant entendu que R_{13} ne peut pas représenter le radical méthyle ou le radical éthyle, dans les cas où A représente un phényl, R_2 représente l'atome d'hydrogène, G et J représentent le groupe CH, R_3 représente NR₆COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃ avec R₆ et/ou R₇ représentant l'atome d'hydrogène,
- n est 1 ou 2 ; n' est 0 ou 1, m, p, q, r, s et t sont des entiers compris inclusivement entre 0 et 2, r, s et t n'étant pas simultanément 0,
- Y représente une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₁₄ ou l'atome d'azote
- G représente un groupement C-R₁₅ ou l'atome d'azote
- R₆, R₁₆ et R₁₇ identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyle, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, aminoalkyl ou aminodialkyl,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₁₄ et/ou les groupements R₁₄ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkoxyalkyle, alkylthio et carboxyalkyle, ainsi que ledit cycle, pouvant être substitués ou non, ainsi que leurs sels, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges.

5

Selon la présente invention, le terme "alkyle inférieur" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 6, atomes de carbone, tels que notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, sec-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle ou
 10 dodécyle. Lorsqu'ils sont ramifiés, les radicaux alkyle peuvent être notamment choisis parmi les radicaux 2-ethylhexyle, 2-methylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-methylhexyle et 3-methylheptyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont plus spécifiquement préférés, en particulier pour R₁.

15 Les groupes "alkylène" au sens de l'invention sont des groupes divalents correspondant aux groupes alkyle tels que définis ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène.

Les groupes cycloalkyle ou cycloalkylène sont des radicaux alkyle ou alkylène tels que définis ci-dessus formant un cycle.

20

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, généralement à 5 ou 6 chaînons, ayant de 6 à 18 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle. Les groupes hétéroaryle sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel
 25 que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène.

Le terme hétérocycle désigne des systèmes hydrocarbonés mono-, bi- ou tri-cycliques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène. Ils peuvent éventuellement présenter au moins une insaturation sur le
 30 (ou les) cycle(s). Ils peuvent être aromatiques ou non. A titre d'hétérocycle, on peut notamment citer le groupe pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, morpholine, homopipérazine, homopipéridine, thiomorpholine, tétrahydropyridine, thiophène, furane, pyridine, pyrimidine, pyridazine et pyrazine.

lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkylthio et carboxyalkyle, ainsi que ledit cycle, pouvant être substitués ou non, ainsi que leurs sels, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges.

5

Selon la présente invention, le terme "alkyle inférieur" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 6, atomes de carbone, tels que notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, sec-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle ou

10 dodécyle. Lorsqu'ils sont ramifiés, les radicaux alkyle peuvent être notamment choisis parmi les radicaux 2-ethylhexyle, 2-methylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-methylhexyle et 3-methylheptyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont plus spécifiquement préférés, en particulier pour R₁.

15 Les groupes "alkylène" au sens de l'invention sont des groupes divalents correspondant aux groupes alkyle tels que définis ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène.

Les groupes cycloalkyle ou cycloalkylène sont des radicaux alkyle ou alkylène tels que définis ci-dessus formant un cycle.

20

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, généralement à 5 ou 6 chaînons, ayant de 6 à 18 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle. Les groupes hétéroaryle sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel

25 que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène.

30

Le terme hétérocycle désigne des systèmes hydrocarbonés mono-, bi- ou tri-cycliques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène. Ils peuvent éventuellement présenter au moins une insaturation sur le (ou les) cycle(s). Ils peuvent être aromatiques ou non. A titre d'hétérocycle, on peut notamment citer le groupe pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, morpholine, homopipérazine, homopipéridine, thiomorpholine, tétrahydropyridine, thiophène, furane, pyridine, pyrimidine, pyridazine et pyrazine.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther).

- 5 Le groupe alkyl-COOR₁₇ correspond à un radical alkyle, de préférence inférieur, présentant à l'extrémité de la chaîne alkyle un radical COOR₁₇.

Les groupes « alkylthio » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -S- (thioéther).

- 10 Les groupes « alkylsulfonyle » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par un groupe SO₂.

Les groupes « alkylsulfoxyde » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par un groupe SO.

15

Les groupes « aminoalkyl » ou « aminodialkyl » correspondent à un groupe alkyle ou deux groupes alkyle tels que définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par un atome d'azote.

- 20 Les groupes « imidazopyridinylalkyle » correspondent au groupe imidazopyridine relié au reste de la molécule par un groupe alkyle tel que défini ci-dessus.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

- 25 Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

- Les groupes arylalkyle (hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyle) sont des groupes comprenant un reste aryle (respectivement hétéroaryl et hétérocycle) tel que défini ci-dessus lié au reste de la molécule au moyen d'une chaîne alkylène. On peut notamment
- 30 citer à titre de groupe arylalkyle les radicaux benzyle et phénéthyle.

- Par « cycles saturés ou non », on entend des systèmes cycliques hydrocarbonés aromatiques ou non présentant éventuellement des hétéroatomes et/ou des insaturations sur leurs cycles. Ils incluent donc notamment des radicaux aryles, hétéroaryle, hétérocycle ou
- 35 cycloalkyle tels que définis ci-dessus. On peut notamment citer, à titre de cycles saturés ou

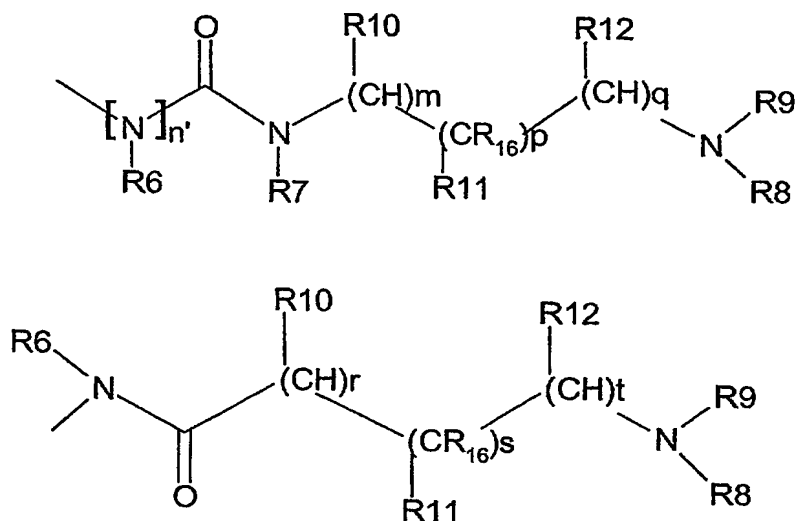
non, les radicaux cycloalkyle, cycloalkylène, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, morpholine, homo pipérazine, homopipéridine, thiomorpholine, et tétrahydropyridine,

- Lorsque les groupements OR_1 et R_{14} et/ou les groupements R_5 et R_{14} et/ou les groupements R_5 et R_{15} et/ou les groupements R_{15} et R_4 forment ensemble, avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non, il s'agit de préférence d'un cycle comprenant de 3 à 8 atomes, aromatique ou non, comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence 0 à 3. Des exemples préférés de tels cycles sont notamment le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, benzopyrane, dihydrobenzopyrane, benzodioxole.

- Par ailleurs, comme indiqué ci-avant, les différents groupes mentionnés ci-dessus peuvent porter ou non un ou plusieurs substituants, choisis par exemple parmi halogène, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyle, mono- ou di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -alkylaminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_6) -aminoalkyle, amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_2-C_{12}) -aryle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_7) -alcanoyle, cyclo- (C_3-C_8) -alcanoyle, (C_6-C_{12}) -aroyle, ou (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_7) -alcanoyle.

Des composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- R_1 représente un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- $n = 1$ et/ou
- $n' = 1$ et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :



- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₆ est un atome d'hydrogène, et/ou
- 5 - G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

Une sous famille préférée au sens de l'invention est représentée par les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle. Comme illustré dans les exemples, de tels dérivés au sens de l'invention présentent des propriétés avantageuses comme ligands des récepteurs 5-HT₄.

Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle A représente un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote ou un groupement phényle éventuellement substitué.

Selon une variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle Y est une chaîne alkylène à 2 ou 3 carbones, R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et A représente un groupement phényle éventuellement substitué.

Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle R₃ représente un groupe -NR₆-COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃, avec R₁₃ représentant un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un

groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe carboxyalkyle, un groupe carboxycycloalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle.

- 5 Une famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₁₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₁₅ est un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels deux au moins des groupes R₂, R₄, R₁₄ et R₁₅ sont un atome d'hydrogène, encore
10 plus préférentiellement dans lesquels les quatre groupes R₂, R₄, R₁₄ et R₁₅ représentent chacun un atome d'hydrogène.

- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
15 lesquels G est le groupe CH et/ou J est le groupe CH, plus préférentiellement dans lesquels G et J représentent chacun le groupe CH.

- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
20 lesquels n égal 1.

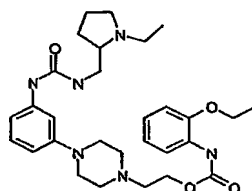
- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
25 lesquels Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence non ramifiée.

- Comme indiqué, les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage
30 pharmaceutique.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases

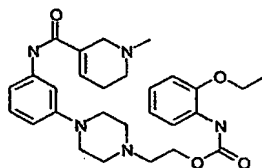
pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine et la *tert*-butylamine.

Des exemples spécifiques de composés préférés au sens de l'invention sont notamment les composés tels que décrits dans les exemples, ainsi que leurs sels, et en particulier les composés suivants :

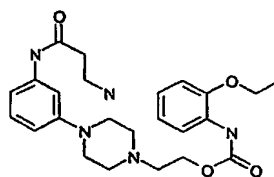


2-(4-{3-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 57

10

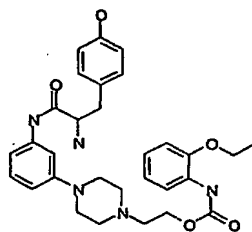


2-(4-{3-[(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 21



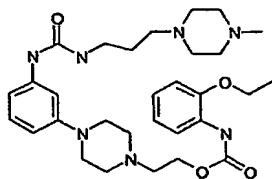
15

2-{4-[3-(3-amino-propionylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl ester N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 42



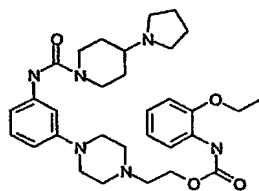
20

2-(4-{3-[2-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 44



2-[4-(3-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 60

5

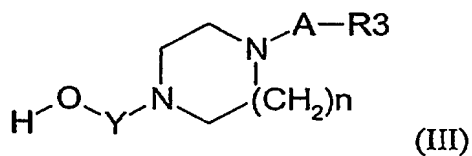
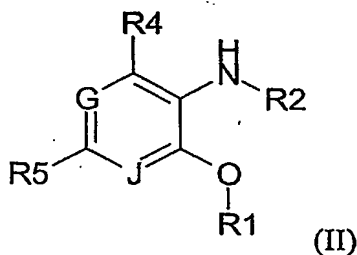


2-(4-{3-[(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 59

- 10 Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les techniques connues de l'homme du métier. La présente invention décrit à cet égard différentes voies de synthèse, qui sont illustrées sur les figures 1-4 et dans les exemples, et peuvent être mises en œuvre par l'homme du métier, comme indiqué dans les exemples. Les composés de départ peuvent être obtenus dans le commerce ou synthétisés selon des procédés habituels. Il est
- 15 entendu que la présente demande n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés indiqués.

Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec

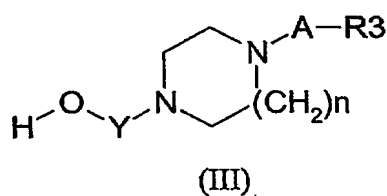
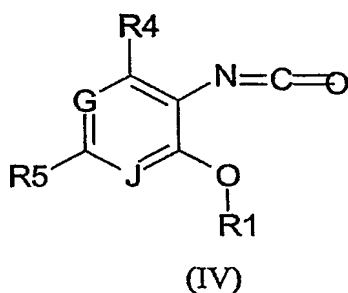
20 un produit de formule (III) :



- 25 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le système

(Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 1).

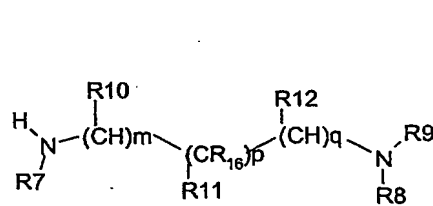
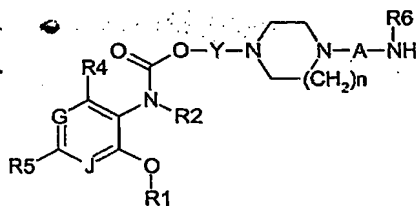
- 5 Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) avec un produit de formule (III) :



10

dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 2).

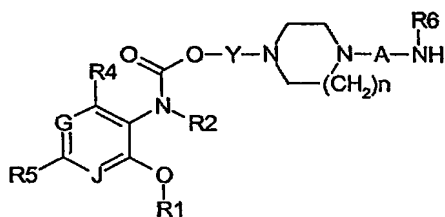
- 15 Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, A, Y, J, G, R8-R12, R16 et n, m, p, q ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, tel que le triphosgène ou le carbonyl diimidazole. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 3).
- 20



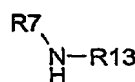
25

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule

(V) avec un produit de formule (VII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R13, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, tel que le triphosgène ou le carbonyl di-imidazole. La réaction est
5 avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 3).

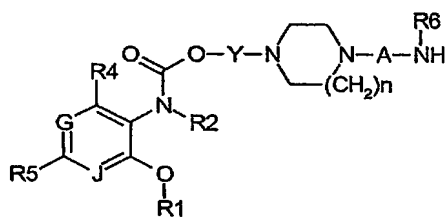


(V)

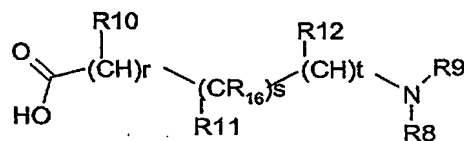


(VII)

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VIII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, A, Y, J, G, R8-R12, R16, n, r, s et t ont la même signification que ci-avant, en présence
15 d'un agent de couplage classique tel que le DCC, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 4).



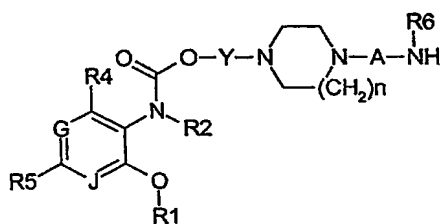
(V)



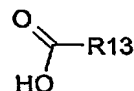
(VIII)

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (IX) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R13, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un agent de couplage tel que le DCC, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est
25

avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 4).



(V)



(IX)

Un autre objet de la présente invention concerne toute composition pharmaceutique
 10 comprenant un composé tel que défini ci-avant. Il s'agit avantageusement d'une
 composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans
 lesquelles un récepteur 5-HT4 est impliqué, par exemple le récepteur 5-HT4e. Les
 compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisables notamment pour le
 traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux
 15 central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé tel que défini ci-avant pour la
 préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode
 de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

20 L'invention concerne également une méthode de traitement d'une pathologie dans laquelle
 un récepteur 5-HT4 est impliqué, comprenant l'administration à un sujet, notamment
 humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que
 définis ci-avant.

25 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou
 plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par
 exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles
 avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions
 30 peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants,
 solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des

formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, 5 poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes 10 manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, de préférence systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le 15 débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 μ g et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, les compositions 20 selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

25 **Légende des Figures**

Figure 1 : Schéma de Synthèse 1 de composés selon l'invention. A,Y,G,J et les groupes R1-R5 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 2 : Schéma de Synthèse 2 de composés selon l'invention. A,Y, G,J et les groupes R1 et R3-R5 ont les mêmes définitions que précédemment.

30 Figure 3 : Schéma de Synthèse 3 de composés selon l'invention. A,Y,G,J et les groupes R1-R2 et R4-R13 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 4 : Schéma de Synthèse 4 de composés selon l'invention. A,Y, G,J et les groupes R1-R2, R4-R6 et R8-R13 ont les mêmes définitions que précédemment.

Matériel et méthodes :

Les composés de l'invention ont été obtenus en utilisant des méthodes de synthèse organique et de synthèse parallèle classiques.

- 10 Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre AC-200-Brücker. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm avec le tetraméthylsilane pris comme référence interne. Les symboles, m, s, sl, d, t, q, quint., dd, td, etc signifient respectivement multiplet, singulet, singulet large, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, doublé dédoublé, triplet dédoublé. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer
- 15 841 (pastilles de KBr) ou sur un appareil Brucker vector 22 à transformée de Fourier.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler.

Les spectres de HPLC ont été réalisés sur un appareil Shimadzu SCL10A et une colonne Uptisphere UP50DB-5m C18 (4.6 x50 mm) avec un débit de 4 ml/mn et à la longueur d'onde de 220 nm.

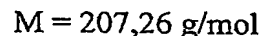
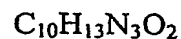
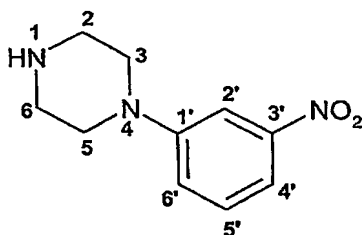
- 20 Les analyses de HPLC/MS ont été réalisées sur un spectromètre Plateform LC Micromass (colonne TSK gel super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, débit 2.75 ml/min, gradient : 100% de A à 100% de B en 3 min , plateau de 100% de B 1 min, solvant A = eau/0.05% acide trifluoroacétique et solvant B= acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

Sauf mention contraire les produits utilisés pour la préparation des composés de formule

- 25 (I) sont commerciaux et on été utilisés sans purification préliminaire. Les protocoles expérimentaux ci dessous sont nullement limitatifs et sont donnés à titre d'illustration

Exemple 1 : 1-(3-nitrophényl)pipérazine

- Dans 50 ml de DMSO sont dissous 28,4 g (0,33 mol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors
- 30 6,4 ml (60 mmol) de 2-fluoronitrobenzène. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur 530 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et_2O . Après séchage (MgSO_4) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) pour donner
- 35 8,04 g du composé attendu sous forme d'une huile orange qui cristallise à température ambiante (rdt 65%).



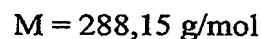
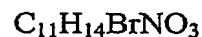
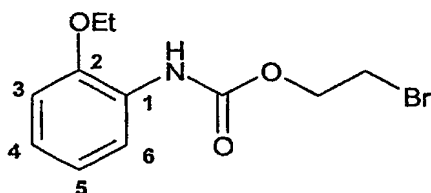
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,70 (t, $J_m = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(2')}$); 7,64 (ddd, $J_o = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz, $J_m = 0,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(4')}$); 7,36 (t, $J_o = 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(5')}$), 7,17 (ddd, $J_o = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz, $J_m = 0,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(6')}$); 3,30 - 3,18 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3)}$, $\text{CH}_{2(5)}$); 3,09 - 2,97 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2)}$, $\text{CH}_{2(6)}$).

5

Exemple 2 : 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate

Dans un bicol de 50 ml placé sous atmosphère d'argon on solubilise 1,5 g (7 mmol, 1,4 éq) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ dans 5 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On ajoute alors 61 mg (0,5 mol, 10% éq) de DMAP dissous dans 5 ml de CH_2Cl_2 anhydre puis 0,65 ml (5 mmol) de 2-éthoxyaniline goutte à goutte. On laisse agiter 20 mn à température ambiante avant d'ajouter 0,5 ml (7 mmol, 1,4 éq) de 2-bromoéthanol dilué dans 5 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On laisse évoluer 30 mn à température ambiante puis environ 15h au reflux du dichlorométhane. Le milieu est ensuite refroidi puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH_2Cl_2) pour donner 1,43 g (99%) d'une huile incolore.

15



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,06 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,04 - 6,80 (m, 3H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$); 4,49 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O); 4,10 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2Br); 1,49 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,7 (CO); 146,9 (C_2); 127,3 (C_1); 123,0 (C_4); 120,9 (C_6); 118,3 (C_5); 110,9 (C_3); 64,4 (CH_2O); 64,2 (CH_2O); 29,1 (CH_2Br); 14,8 (CH_3).

20

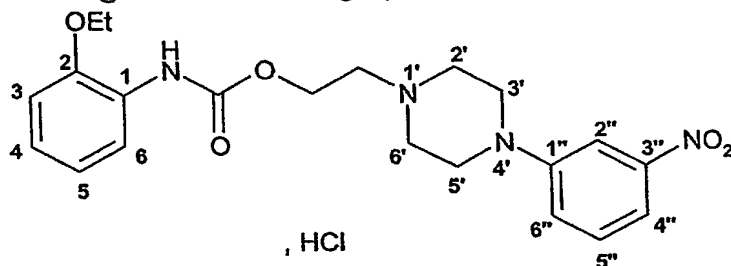
CPG (tR, mn, 90°C, 1 mn, 10°C/mn, 150°C, 20°C/cm) : 9,91.

Exemple 3: 2-[4-(3-nitrophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

La réaction entre 0,47 g (1,62 mmol) du composé de l'exemple 2, 282 μl (1,62 mmol, 1 éq) de DIEA et 0,42 g (1,46 mmol, 0,9 éq) du composé de l'exemple 1 et quelques cristaux de KI dans 5 ml de DMF conduit, après traitement, à une huile que l'on purifie par

25

chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Le produit est une huile orange qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 384 mg d'un solide orangé (rdt 58%).



C₂₁H₂₆N₄O₅.HCl
M = 450,93 g/mol

- 5 RMN ¹H base (CDCl₃) δ (ppm) : 8,10 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH_(2'')); 7,64 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(4'')); 7,36 (t, J_o = 8,2 Hz, 1H, CH_(5'')); 7,30 (sl, 1H, NH); 7,17 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(6'')); 7,03 – 6,80 (m, 3H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎); 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,56 – 3,26 (m, 4H, CH_{2(3')}, CH_{2(5')}); 2,77 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,75 – 2,64 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

10 RMN ¹³C base (CDCl₃) δ (ppm) : 153,2 (CO₂); 151,7 (C_{1'}); 149,2 (C_{3''}); 146,8 (C₂); 129,5 (C_{5''}); 127,5 (C₁); 122,7 (2C, C₄, C_{4''}); 120,9 (C₆); 118,2 (C₅); 113,5 (C_{6''}); 110,8 (C₃); 109,5 (C_{2''}); 64,0 (CH₂O); 61,9 (CH₂O); 56,9 (CH₂N); 52,9 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,2 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 14,8 (CH₃).

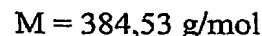
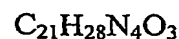
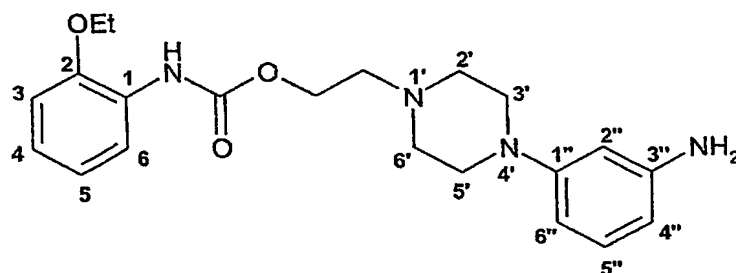
Analyse élémentaire :

	Calc.(3/4H ₂ O)	Exp.
% C	54,30	54,31
% H	6,18	6,30
% N	12,06	11,81

15

Exemple 4 : 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

- On dissout dans 40 ml de méthanol 1,08 g (2,60 mmol) du composé de l'exemple 3. On ajoute alors une pointe de spatule de Nickel de Raney, place sous atmosphère d'hydrogène et laisse agiter à température ambiante. On suit l'évolution de la réaction par CCM (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2). Au bout de 30 mn on observe une décoloration du milieu réactionnel. Le mélange est alors filtré sur célite et le filtrat concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans de l'éther, extrait avec une solution aqueuse d'HCl 1M. La phase aqueuse extraite est ensuite ajustée à pH basique par ajout de K₂CO₃ puis extraite par AcOEt. Après séchage (Na₂SO₄) et évaporation de la phase organique on obtient 0,8 g d'un solide jaune pur (rdt 80%).
- 20
- 25



5 **RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) :** 8,09 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,10 – 6,79 (m, 4H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$, ArH); 6,39 – 6,17 (m, 3H, ArH); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,09 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,59 (sl, 2H, NH_2); 3,25 – 3,14 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 2,76 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2N); 2,70 – 2,60 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 153,4 (CO_2); 152,5 ($\text{C}_{1''}$); 147,3 ($\text{C}_{3''}$); 146,9 (C_2); 129,9 ($\text{C}_{5''}$); 127,7 (C_1); 122,7 (C_4); 120,9 (C_6); 118,3 (C_5); 110,9 (C_3); 107,0 ($\text{C}_{4''}$); 106,9 ($\text{C}_{6''}$); 102,9 ($\text{C}_{2''}$); 64,0 (CH_2O); 62,0 (CH_2O); 57,0 (CH_2N); 53,4 (2C, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$); 48,8 (2C, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$); 14,8 (CH_3).

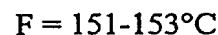
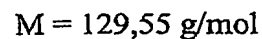
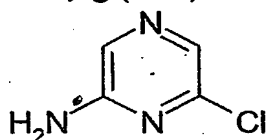
Analyse élémentaire :

	Calc. (1/4 H_2O)	Exp.
% C	64,84	64,93
% H	7,38	7,37
% N	14,40	14,23

10

Exemple 5 : 2-amino-6-chloropyrazine

Dans un réacteur autoclave sont ajoutés successivement 120 ml d'eau, 20,8 ml (0,31 mol, 4,6 éq) d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28% et 10g (0,067 mol, 1 éq) de 2,6-dichloropyrazine. L'autoclave est scellé et le mélange est porté à 140°C pendant 3h puis
15 laissé à température ambiante pendant 60h. Le mélange est filtré, le précipité est lavé à l'eau, puis séché sous vide. 5,4g (63%) d'une fine poudre sont obtenus.



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,88 (s, 1H, CH); 7,84 (s, 1H, CH); 4,68 (m, 2H, NH_2).

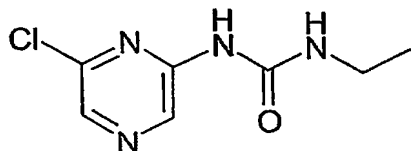
HPLC : $t = 1,07 \text{ min}$

MS : 130 (MH^+)

20 pureté HPLC : 100%

Exemple 6 : 1-(6-Chloro-pyrazin-2-yl)-3-éthyl-urée

A 0°C, sous atmosphère d'azote, 5,5g (42,5 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 5 sont placés dans 40 ml de tétrahydrofurane, puis 1,79g (46,7 mmol, 1,1 éq) d'une suspension d'hydruure de sodium à 60% dans une huile minérale sont ajoutés par portions. Le mélange est agité et la température est portée à 30°C, jusqu'à l'arrêt de l'évolution d'hydrogène. Après retour à température ambiante, une solution de 5,1 ml (63,8 mmol, 1,5 éq) d'isocyanate d'éthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 16h à température ambiante, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris dans un mélange eau / acétate d'éthyle, trituré 1h et filtré. Le précipité est lavé à l'acétate d'éthyle. 7,9 g (93%) d'un solide brun sont obtenus.

C₇H₉ClN₄O

M = 200,63 g/mol

F = 186-188°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,23 (s, 1H, CH); 8,14 (s, 1H, CH); 3,44 (q, J = 7 Hz, 2H, NCH₂); 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃).

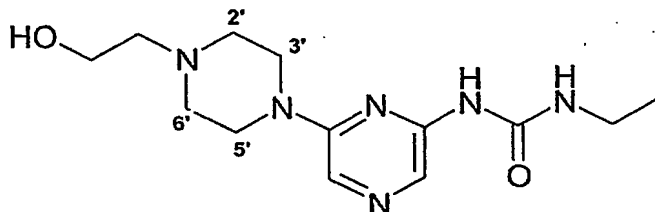
HPLC : t = 1,43 min

MS : 201 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

Exemple 7 : 1-Ethyl-3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl]-urée

A une suspension de 1g (5 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 6 dans 25 ml de *n*-butanol, sont ajoutés 624 µl (5 mmol, 1 éq) de N-(2-hydroxyéthyl)pipérazine et 422 mg (4 mmol; 0,8 éq) de carbonate de sodium. Le mélange est porté au reflux pendant 36h, puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂ 9 / MeOH 1) et sont obtenus 0,32 g (22%) d'une huile qui cristallise à l'air.

C₁₃H₂₂N₆O₂

M = 294,37 g/mol

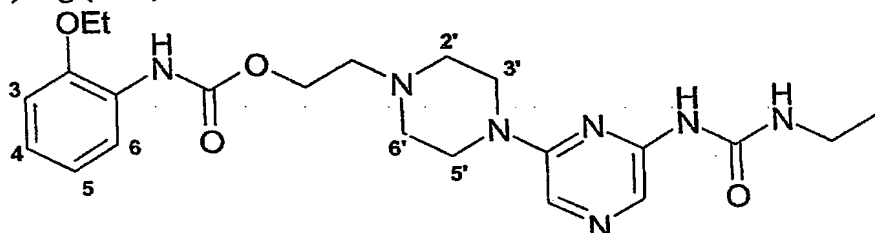
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,82 (sl, 1H, NH), 8,63 (sl, 1H, NH); 7,67 (s, 1H, CH); 7,59 (s, 1H, CH); 3,68 (t, $J = 5$ Hz, 2H, OCH_2); 3,45-3,65 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 3,40 (q, $J = 7$ Hz, 2H, NCH_2CH_3); 2,55-2,70 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 2,30 (m, 1H, OH); 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3).

5 HPLC : $t = 0,95$ min

MS : 295 (MH^+)

Exemple 8 : (2-Ethoxy-phényl)-carbamic acid 2-[6'-(3-éthyl-uréido)-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl]-éthyl ester

- 10 A une solution de 310 mg (1,05 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 7 dans 5 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 318 μl (2,1 mmol, 2 éq) d'isocyanate de 2-éthoxyphényle. Le mélange est porté au reflux pendant 17h, puis concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2 95 / MeOH 5 + 0,5% NH_4OH) et 0,31 g (65%) d'un solide blanc sont obtenus.



$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$

$M = 457,56$ g/mol

$F = 173-174^\circ\text{C}$

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,65 (t, $J = 5$ Hz, 1H, NHCH_2); 8,04 (d, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,65 (s, 1H, CH pyr); 7,62 (s, 1H, CH pyr); 7,32 (sl, 1H, NHCOO); 7,00-6,75 (m, 3H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$); 4,32 (t, $J = 6$ Hz, 2H, COOCH_2); 4,05 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 3,40-3,55 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 3,38 (q, $J = 6$ Hz, 2H, NCH_2CH_3); 2,73 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,60-2,70 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 1,41 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,19 (t, $J = 7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3).

20

HPLC : $t = 1,40$ min

MS : 458 (MH^+)

pureté HPLC : 100%

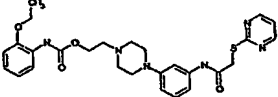
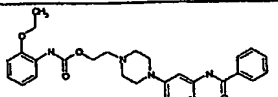
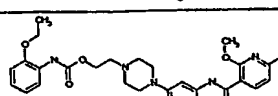
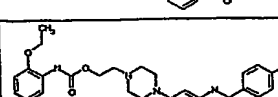
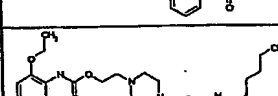
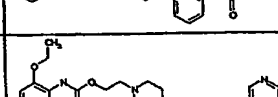
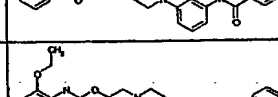
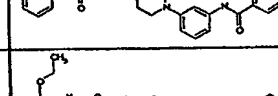
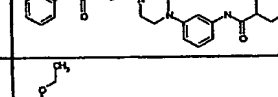
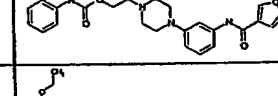
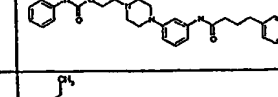
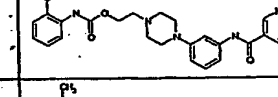
Exemples 9 à 46 : Amides dérivés de l'exemple 4

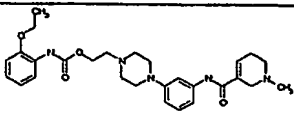
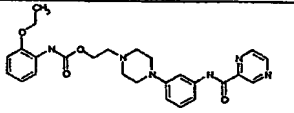
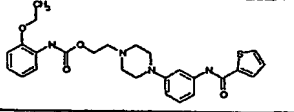
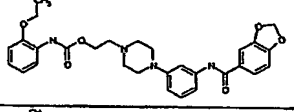
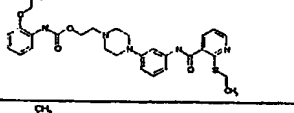
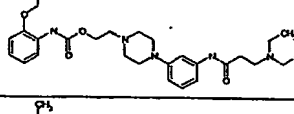
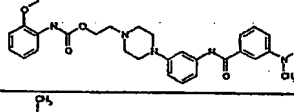
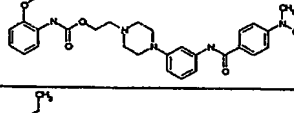
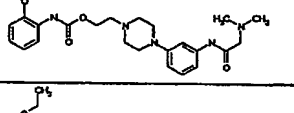
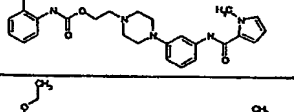
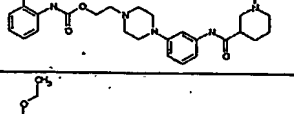
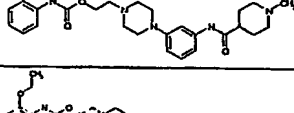
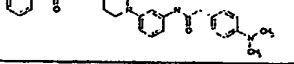
- 25 A une suspension de PS-carbodiimide (Argonaut, 0,96 mmol/g, 74 mg, 0,071 mmol) dans 0,33 ml d'une solution d'hydroxyazabenzotriazole (153 mM DCM {25% DMF}, 0,05 mmol), sont ajoutés 0,5 ml d'une solution du composé de l'exemple 4 (60 mM DCM {20% DMF}, 0,03 mmol) et 0,5 ml des solutions d'acides carboxyliques (66 mM DCM {20% DMF}, 0,033 mmol). Après 24 h à température ambiante, les mélanges réactionnels sont

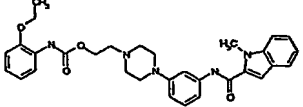
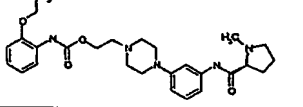
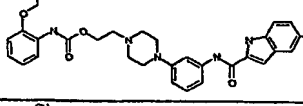
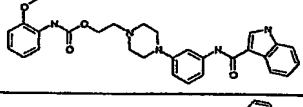
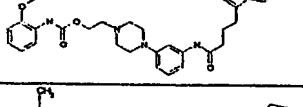
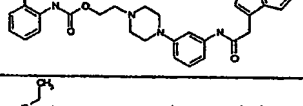
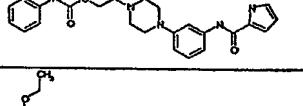
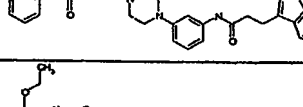
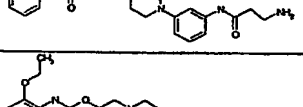
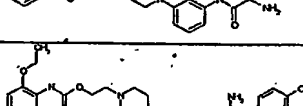
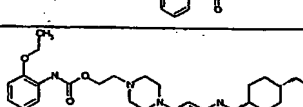
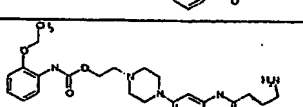
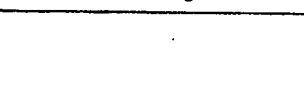
traités avec la résine PS-trisamine (Argonaut, 3.65 mmol/g, 65 mg, 0.24 mmol) durant une nuit. Les composés sont obtenus après concentration à sec des solutions filtrées.

Le composé de l'exemple 26 a été également purifié sur phase inverse (HPLC, gradient de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 5/95/0.05 à $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 80/20/0.05).

- 5 Pour les acides carboxyliques N-tButyloxycarbonyl (NHBoc) protégés (Exemples 42 à 46), les composés sont obtenus après hydrolyse par une solution DCM/TFA (1:1) (1 ml) pendant 2h à température ambiante et purifiés sur résine échangeuse de cations (SCX).

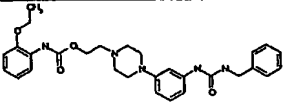
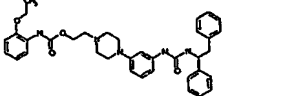
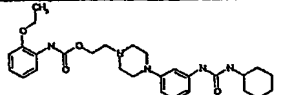
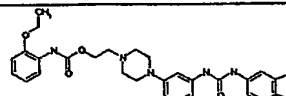
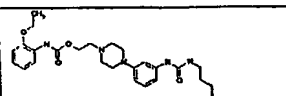
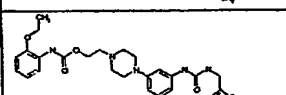
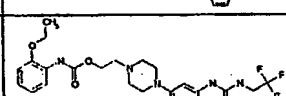
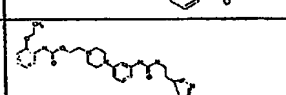
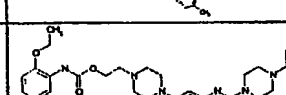
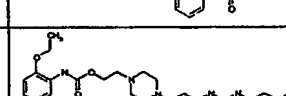
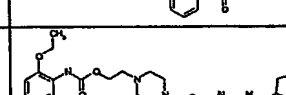
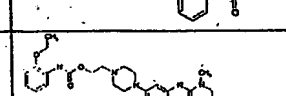
n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
9		536.654	2.1	68	1.58	537.61	M+1
10		488.585	11.5	94.8	1.65	489.57	M+1
11		549.625	10.6	96.6	1.76	550.68	M+1
12		564.682	10.3	100	1.85	565.65	M+1
13		482.621	14.8	96.8	1.7	483.6	M+1
14		539.633	15.2	96.2	1.55	540.71	M+1
15		513.595	15.4	89.1	1.63	514.64	M+1
16		494.632	14	95.8	1.7	495.65	M+1
17		478.546	12.6	95.4	1.58	479.54	M+1
18		560.691	17.3	97.8	1.73	561.71	M+1
19		489.573	13.6	98.6	1.4	490.56	M+1
20		547.609	10.7	92.6	1.67	548.68	M+1

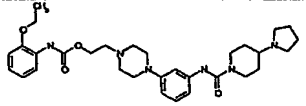
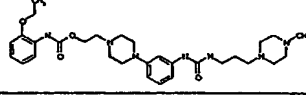
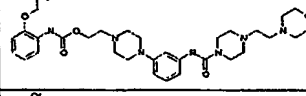
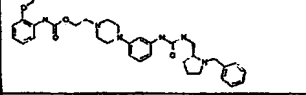
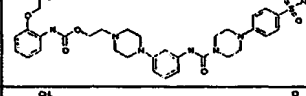
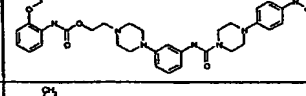
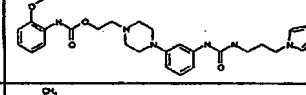
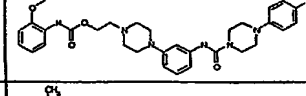
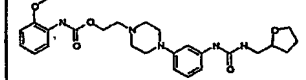
n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
21		507.631	15.1	96.9	1.32	508.67	M+1
22		490.561	9.9	95.7	1.52	491.56	M+1
23		494.613	13	96.8	1.62	495.55	M+1
24		532.594	5.3	93.5	1.64	533.7	M+1
25		549.693	15	97.9	1.68	550.67	M+1
26		511.663	5	93.3	1.34	512.74	M+1
27		531.653	11.8	90.5	1.5	532.75	M+1
28		531.653	8.8	95.8	1.65	532.74	M+1
29		469.582	13.8	100	1.3	470.61	M+1
30		491.589	9.1	96.5	1.64	492.58	M+1
31		509.647	17	90.4	1.32	510.7	M+1
32		509.647	17.8	93.3	1.3	510.69	M+1
33		545.68	16.9	94.1	1.37	546.72	M+1

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
34		541.648	14.6	95.4	1.78	542.7	M+1
35		495.62	13.6	93.1	1.32	496.62	M+1
36		543.621	10.6	88.6	1.57	544.69	M+1
37		527.622	4.5	53.1	1.65	528.72	M+1
38		569.702	19.9	88.7	1.73	570.66	M+1
39		541.648	4	80.6	1.65	542.72	M+1
40		477.562	13.9	83.8	1.58	478.53	M+1
41		555.675	18.9	92.5	1.68	556.69	M+1
42		455.556	12.1	95.3	1.29	456.53	M+1
43		441.529	6.7	86.4	1.28	442.57	M+1
44		547.652	7.7	92	1.35	548.65	M+1
45		523.674	11.1	100	1.34	525.35	M+1
46		469.582	11.1	94.9	1.3	470.59	M+1

Exemples 47 à 67 : Urées dérivées de l'exemple 4

- Un mélange de l'exemple 4 (0.45g, 1.17 mmol) et de TEA (489 μ l, 3.51 mmol) dans 3 ml de DCM, est ajouté goutte à goutte à 0°C, à une solution de triphosgène (0.128 g, 0.43 mmol) dans 3.3 ml de DCM. On laisse le mélange remonter à température ambiante
- 5 pendant 1h; 0.2 ml de ce mélange sont alors additionnés aux solutions d'amine (60 mM, 0.06 mmol). Après une nuit à température ambiante, les mélanges réactionnels sont traités par 0.125 g de PS-Isocyanate (Argonaut, 1.44 mmol/g, 0.12 mmol), durant une nuit avant d'être purifiés sur résine échangeuse de cations (SCX).
- Certains composés ont été également purifiés sur Silice, éluant A (AcOEt / DCM 80:20)
- 10 pour les exemples 48, 49, 51 et 53 et éluant B (AcOEt puis AcoEt/ MeOH 1:1) pour les exemples 54 à 61, ou sur phase inverse (HPLC, gradient de CH₃CN/H₂O/TFA: 5/95/0.05 à CH₃CN/H₂O/TFA : 80/20/0.05) pour les exemples 62 à 67.

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
47		517.627	12.9	92.7	1.63	518.89	M+1
48		607.751	5.5	100	1.82	608.86	M+1
49		509.647	3.2	100	1.68	510.61	M+1
50		547.609	14.5	90.7	1.63	548.64	M+1
51		497.636	3.2	100	1.67	498.61	M+1
52		523.655	11.4	96	1.61	524.67	M+1
53		509.526	4.5	100	1.58	510.59	M+1
54		585.705	10.6	74.6	1.37	586.6	M+1
55		573.694	1.4	80.2	1.35	574.51	M+1
56		554.688	1	75	1.32	555.88	M+1
57		538.689	1.7	83.3	1.35	539.68	M+1
58		526.678	1.6	89.5	1.33	527.81	M+1

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
59		564.727	2.3	68	1.34	565.67	M+1
60		567.731	2.4	80	1.26	569.06	M+1
61		609.767	2.6	84.9	1.28	610.75	M+1
62		600.76	3	97	1.48	602.11	M+1
63		651.785	5.8	69	1.51	652.48	M+1
64		617.703	8.1	94	1.7	618.68	M+1
65		535.645	6.9	96	1.32	536.65	M+1
66		588.705	8.5	95	1.39	589.66	M+1
67		511.619	4.1	95	1.5	512.48	M+1

Résultats biologiques :

Les composés de l'invention ont été évalués par la mesure de leur constante d'affinité K_i réalisées par déplacement d'un radio-ligand [^3H] –GR113808 sur des cellules gliales de rat exprimant de manière stable, l'isoforme humaine h5-HT_{4e}.

Les cellules gliales à confluence sont lavées 2 fois au PBS et centrifugées 5 min à 300g. Le culot est utilisé immédiatement et les cellules sont suspendues dans 10 volumes d'HEPES (50 mM, pH 7.4, 4°C) puis homogénéisées avec un téflon et centrifugées 20min à 40000g. Le culot est suspendu à nouveau dans 15 volumes d'HEPES. Les expériences de déplacement sont effectuées dans 500µl de tampon (HEPES 50mM) contenant 20µl de radio-ligand [^3H] –GR113808 à une concentration de 0.2 nM par l'isoforme h5-HT_{4e} ou à une concentration égale à la moitié du K_d du radio-ligand pour les autres isoformes exprimées dans les cellules COS, 20µl de ligand compétiteur à 7 concentrations variables et 50µl de préparation membranaires (100-200µg de protéines déterminé par dosage selon la méthode de Bradford). La liaison est effectuée à 25°C pendant 30 min et la réaction est arrêtée par filtration rapide sous vide (Brandel Harvester) sur filtres Whatman GF/B préincubés dans une solution de PEI 0.1% afin de réduire la liaison non spécifique.

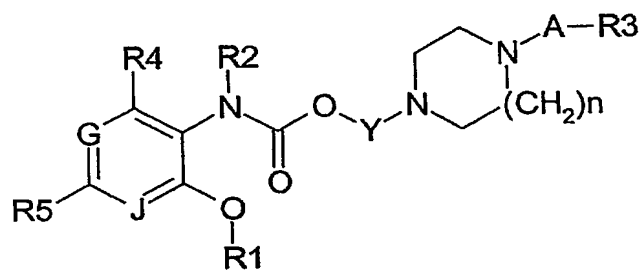
La radioactivité liée aux membranes est retenue par le filtre qui est découpé puis lavé avec un tampon froid (50mM Tris-HCl, pH 7.4) et incubé une nuit dans 4 ml de liquide à scintillation .La radioactivité est mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Beckmman LS 6500C). Les données de liaison sont obtenues par régression linéaire assistée par ordinateur (Graph Prism Program, Graph Pad Software. Inc ; San Diego, CA)

Les résultats du tableau suivant sont donnés à titre d'exemple :

Exemple n°	K_i (nM)
<u>21</u>	0.13
<u>42</u>	0.17
<u>44</u>	0.18
<u>57</u>	0.09
<u>59</u>	0.24
<u>60</u>	0.20

REVENDICATIONS

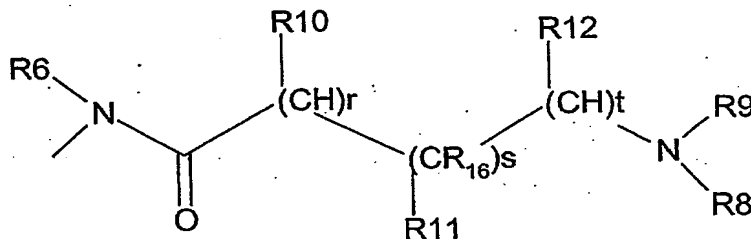
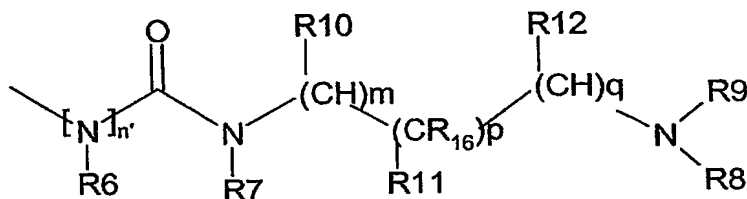
1. Composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- R₁ représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- A représente un groupement aryle ou hétérocycle, ce groupement étant éventuellement substitué par un autre substituant que R₃,
- R₃ représente un groupe choisi parmi les groupes ci dessous :



, NR₆COR₁₃, et -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃,

- les groupes R7-R12, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical aryle, un radical hétéroaryle, un radical hétérocycle, un radical arylalkyle, un radical hétéroarylalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle, un groupe alkoxyalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇,
- 5 - les groupes R7-R12, pris deux à deux peuvent en outre former ensemble, avec la chaîne linéaire qui les supporte, au moins un cycle saturé ou non, tels que notamment cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocycle, ,
- les groupes R10-R12 peuvent également représenter un groupe COOR₁₇,
- R₁₃ représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe carboxycycloalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇, un
- 10 groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle, , étant entendu que R₁₃ ne peut pas représenter le radical méthyle ou le radical éthyle, dans les cas où A représente un phényl, R₂ représente l'atome d'hydrogène, G et J représentent le groupe CH, R₃ représente NR₆COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃ avec R₆ et/ou R₇ représentant l'atome d'hydrogène;
- 15 - n est 1 ou 2 ; n' est 0 ou 1, m, p, q, r, s et t sont des entiers compris inclusivement entre 0 et 2, r, s et t n'étant pas simultanément 0,
- Y représente une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- 20 - J représente un groupement C-R₁₄ ou l'atome d'azote
- G représente un groupement C-R₁₅ ou l'atome d'azote
- R₆, R₁₆ et R₁₇, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl,
- 25 alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, aminoalkyl ou aminodialkyl,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₁₄ et/ou les groupements R₁₄ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont
- 30 attachés, un cycle saturé ou non,

lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkoxy, alkylthio et carboxyalkyle, ainsi que ledit

35 cycle, pouvant être substitués ou non,

- les groupes R7-R12, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical aryle, un radical hétéroaryle, un radical hétérocycle, un radical arylalkyle, un radical hétéroarylalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle, un groupe alkoxyalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇,
- 5 - les groupes R₇-R₁₂, pris deux à deux peuvent en outre former ensemble, avec la chaîne linéaire qui les supporte, au moins un cycle saturé ou non, tels que notamment cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocycle, ,
- les groupes R₁₀-R₁₂ peuvent également représenter un groupe COOR₁₇,
- R₁₃ représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle,
- 10 un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe carboxycycloalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle, , étant entendu que R₁₃ ne peut pas représenter le radical méthyle ou le radical éthyle, dans les cas où A représente un phényl, R₂ représente
- 15 l'atome d'hydrogène, G et J représentent le groupe CH, R₃ représente NR₆COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃ avec R₆ et/ou R₇ représentant l'atome d'hydrogène,
- n est 1 ou 2 ; n' est 0 ou 1, m, p, q, r, s et t sont des entiers compris inclusivement entre 0 et 2, r, s et t n'étant pas simultanément 0,
- Y représente une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- 20 - J représente un groupement C-R₁₄ ou l'atome d'azote
- G représente un groupement C-R₁₅ ou l'atome d'azote
- R₆, R₁₆ et R₁₇, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome
- 25 d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, aminoalkyl ou aminodialkyl,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₁₄ et/ou les groupements R₁₄ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₅ et/ou les groupements
- 30 R₁₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkylthio et carboxyalkyle, ainsi

35 que ledit cycle, pouvant être substitués ou non,

ainsi que ses sels, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R1 représente un groupement méthyle ou éthyle.

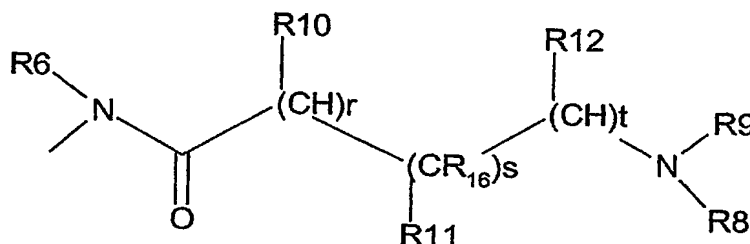
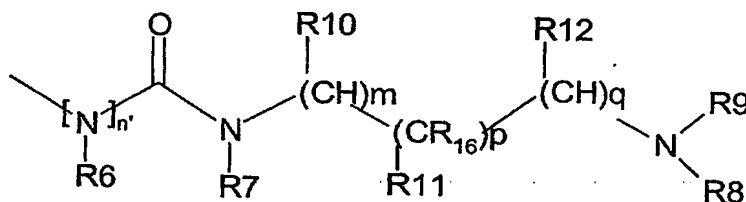
5

3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- $n = 1$ et/ou
- $n' = 1$ et/ou

10

- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :



15

- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_6 est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH_2 , et/ou
- J est un groupe CH.

20

4. Composé de formule générale I selon la revendication 1 ou 2, formule dans laquelle R_3 représente un groupe $-NR_6-COR_{13}$ ou $-(NR_6)_n-CONR_7R_{13}$, avec R_{13} représentant un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe carboxyalkyle, un groupe carboxycycloalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un

25

groupe hétéroarylthioalkyle.

5. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle A représente un phényl éventuellement substitué.

5 6. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle Y est une chaîne alkylène à 2 ou 3 carbones

7. Composé choisi parmi :

2-(4-{3-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-
10 Ethoxy-phenyl)-carbamate,
2-(4-{3-[(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
2-{4-[3-(3-amino-propionylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl ester N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
15 2-(4-{3-[2-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
2-[4-(3-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, et
2-(4-{3-[(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl
20 N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
ainsi que leurs sels.

8. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7.

25

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans lesquelles le récepteur 5-HT₄ est impliqué.

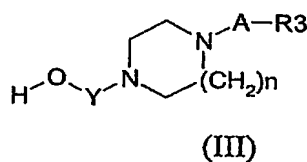
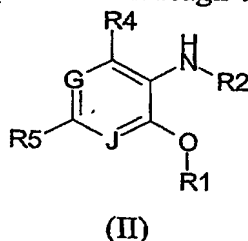
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour le traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

11. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

35

12. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou préventif de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

13. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :

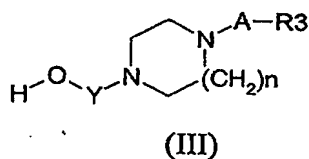
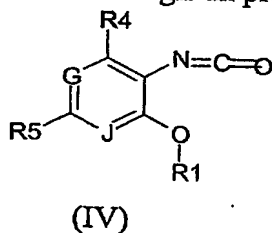


10

dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène, et on récupère le produit obtenu.

15

14. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) avec un produit de formule (III) :



20

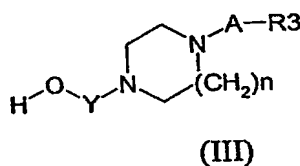
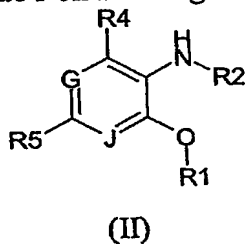
dans lesquelles les groupes R1, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane.

25

15. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) ou (VII) :

12. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou préventif de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

13. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :

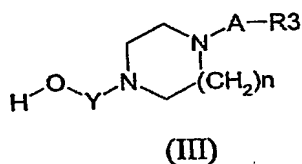
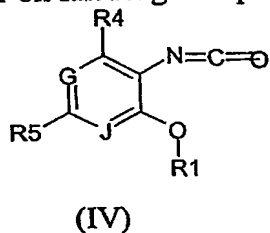


10

dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, et on récupère le produit obtenu.

15

14. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) avec un produit de formule (III) :

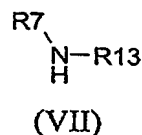
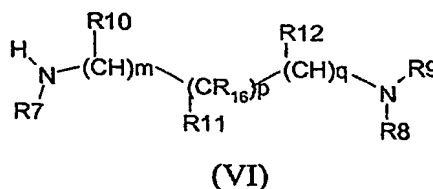
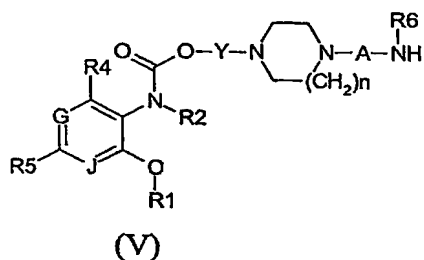


20

dans lesquelles les groupes R1, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane.

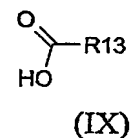
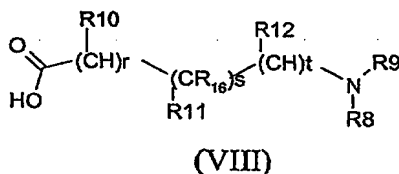
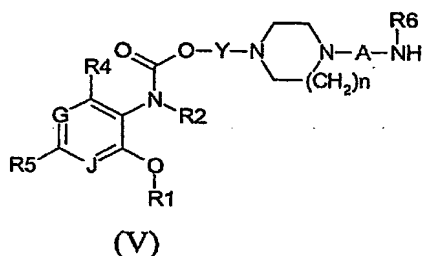
25

15. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) ou (VII) :

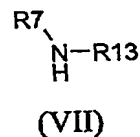
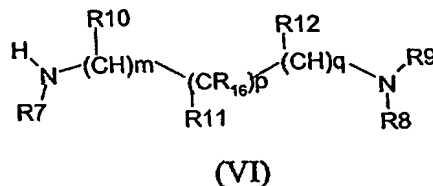
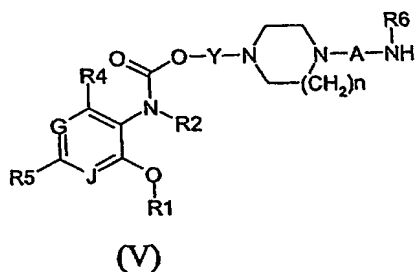


dans lesquelles les groupes R1-R13, A, Y, J, G et n, m, p, q ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène.

16. . Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VIII) ou (IX) :

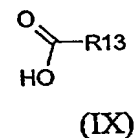
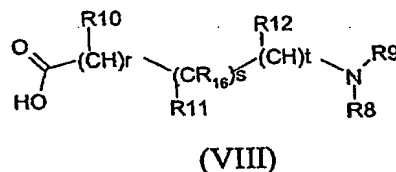
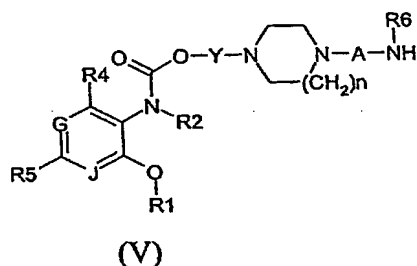


dans lesquelles les groupes R1-R6, R8-R13, R16, A, Y, J, G et n, r, s et t ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent de couplage classique, de préférence le DCC sur support solide ou l'EDCI.



5 dans lesquelles les groupes R1-R13, A, Y, J, G et n, m, p, q ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène.

16. . Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VIII) ou
10 (IX) :



15 dans lesquelles les groupes R1-R6, R8-R13, R16, A, Y, J, G et n, r, s et t ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent de couplage classique, de préférence le DCC ou l'EDCI.

1/4

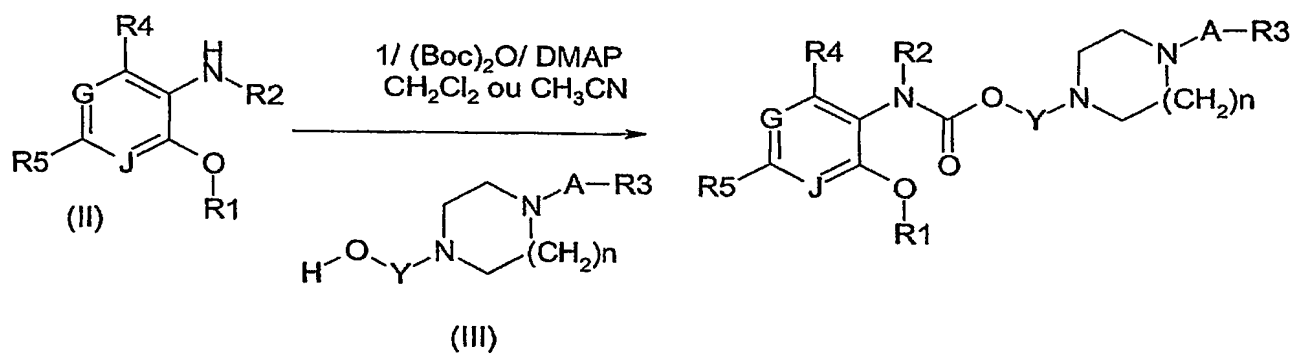


Figure 1

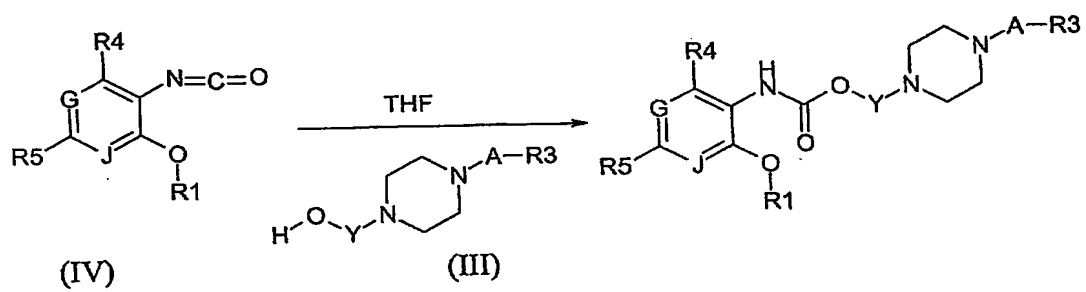


Figure 2

3/4

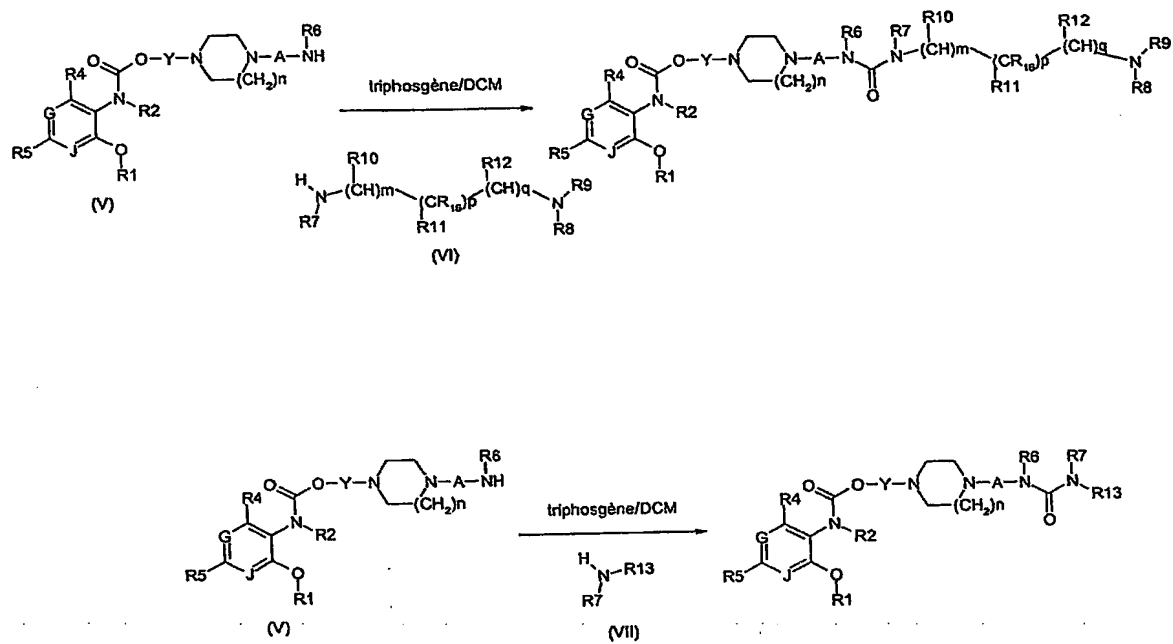


Figure 3.

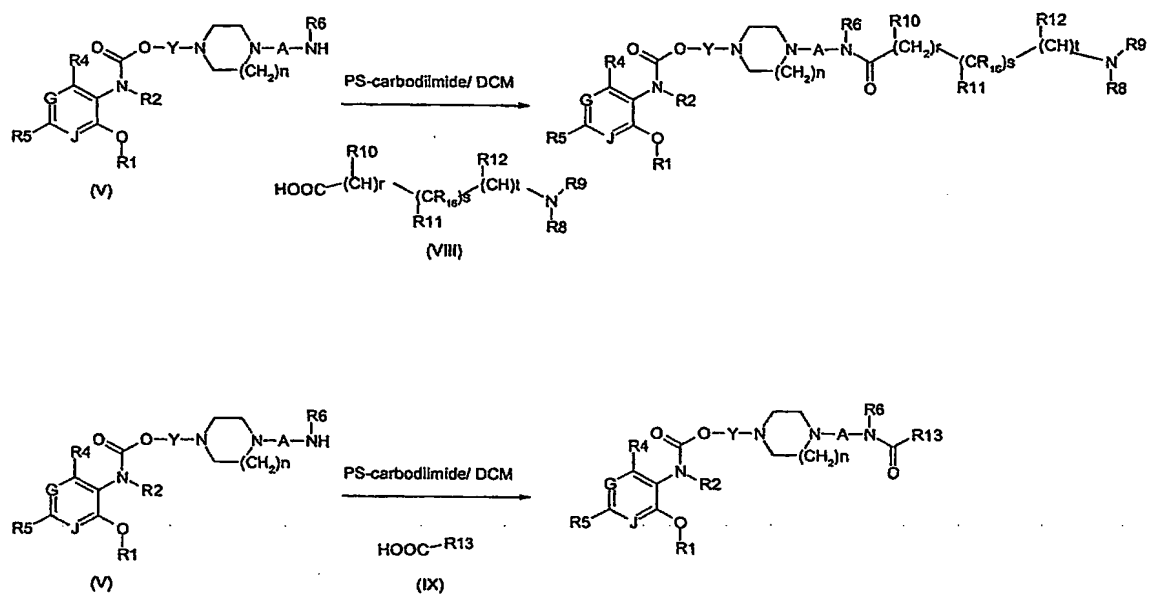


Figure 4

reçue le 12/09/02



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B0159FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0210122	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS			
LE(S) DEMANDEUR(S) : CEREP			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MAILLET	
Prénoms		Magali	
Adresse	Rue	80, avenue de Fouilleuse	
	Code postal et ville	92150	SURESNES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SANIERE	
Prénoms		Laurent	
Adresse	Rue	365, rue de Vaugirard	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		NICOLAI	
Prénoms		Eric	
Adresse	Rue	16, rue Alexis Bouvier	
	Code postal et ville	92500	RUEIL MALMAISON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 23 août 2002 Béatrice TEZIER HERMAN n° 00-10000			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B0159FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02105421	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS			
LE(S) DEMANDEUR(S) : CEREP			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		POTIN	
Prénoms		Dominique	
Adresse	Rue	14, chemin Vert	
	Code postal et ville	78680	EPONE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 23 août 2002 Béatrice TEZIER HERMAN n° 00-10000			